Lane Medical Library 1931

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. Kochmann.)

Die lokalanästhetischen Eigenschaften des salzsauren p-Butylamino-benzoyl-dimethyl-amino-aethanol (Pantocain).

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Vereinigten Friedrichs-Universität

Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Karl Hermann Schlegel

appr. Zahnarzt

aus Belgern.

Halle-Saale

Ostdeutsche Druckerei und Verlagsanstalt, Inhaber Otto Jung

1931

Referent: Professor Dr. Kochmann.

Korreferent: Professor Dr. Abderhalden.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154019_0424

Seit längerer Zeit ist man bestrebt, das Cocain als Lokalanästheticum durch synthetisch dargestellte Substanzen zu ersetzen, deren anästhetische Eigenschaften im Verhältnis zur Giftigkeit mindestens denen des Cocains gleichkommen bzw. sie übertreffen. Außerdem wird von einem solchen Präparat gefordert, daß es nicht zu chronischem Mißbrauch führen könne. Diese letztere Eigenschaft des Cocains hat es bekanntlich bewerkstelligt, daß seine Verwendung durch die Verordnung vom 19. Dezember 1930 erschwert worden ist und Ersatzmittel dadurch um so größere Bedeutung erlangen. Es ist zweifellos, daß sich eine ganze Anzahl derartiger Präparate mit Erfolg am Kranken anwenden lassen. Besonders vermag auch bekanntlich das Novocain bei der Infiltrations- und Leitungsanästhesie das Cocain fast vollkommen zu verdrängen, aber in der Oberflächenanästhesie hat doch das Cocain seine bevorzugte Stellung beibehalten. Fast alle diese Ersatzmittel sind nach einem von Prof. Kochmann[1]) angegebenem Schema auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht und untereinander, besonders aber mit Cocain, verglichen worden.

So sind in den letzten Jahren, nachdem schon früher alle bis zum Jahre 1916 bekannten Lokalanästhetica untersucht worden waren, auch alle neueren Präparate nach einheitlichen Gesichtspunkten geprüft worden, so das Tutocain, Psicain, Dolanthin, Larocain, Percain u. a.

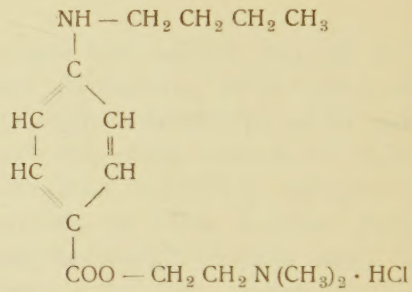
In neuester Zeit ist nun von der Fa. Bayer-Meister-Lucius (I. G. Farbenindustrie) ein neues Lokalanästheticum aus der Reihe des Novocains unter dem Namen „Pantocain" in den Handel gebracht und schon mehrfach klinisch verwendet worden[2]).

---

[1]) M. Kochmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 151, 100, 1930.

[2]) M. Ernst: Münch. Med. Woch 1931, Nr. 1, S. 9.
R. Heddergott: Zahnärztl. Rundschau 1931, S. 1570.
H. Schmidt: Med. Welt 1931, Nr. 13, S. 447.
R. Reible: Dtsch. med. Woch. 1931, Nr. 31, S. 1327.

Chemisch ist das Pantocain das salzsaure p-Butyl-amino-benzoyl-dimethylaminoaethanol von folgender Konstitution:



Es bildet farb- und geruchlose Kristalle, die in Wasser gut löslich sind. Die wäßrige Lösung ist haltbar und läßt sich ohne Zersetzung sterilisieren.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Kochmann wurde das Pantocain auf folgende Wirkungen untersucht und folgende Prüfungen vorgenommen:

1. Feststellung der Dosis letalis am Meerschweinchen.
2. Die Wirkung als Leitungsanästheticum
   a) am motorischen Froschnerven,
   b) am sensiblen Froschnerven.
3. Die Wirkung als Oberflächenanästheticum an der Cornea des Kaninchenauges.
4. Die Wirkung als Infiltrationsanästheticum im Quaddelversuch am Menschen und die Verträglichkeit mit Suprarenin.
5. Die Wirkung auf die Gefäße am Froschpräparat nach Läwen-Trendelenburg.
6. Die Zerstörbarkeit des Pantocains durch lebendes Gewebe am Straubschen isolierten Froschherzen.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche lassen sich Schlüsse auf die Brauchbarkeit des Pantocains als Lokalanästheticum ziehen, sowie Vergleiche mit den anästhesierenden Eigenschaften anderer Präparate anstellen.

1. Feststellung der Dosis letalis am Meerschweinchen.

Die Versuche wurden in der Art angestellt, daß den einzelnen Versuchstieren eine 1%ige Pantocainlösung in 0,9%iger NaCl-Lösung subkutan injiziert wurde. Nur in einem Falle wurde eine 2%ige Lösung gebraucht, weil sonst wegen der Gabengröße eine zu große Flüssigkeitsmenge zur Anwendung gekommen wäre.

Aus den Versuchen, deren Einzelheiten aus der Tabelle 1 hervorgehen, ergibt sich, daß 5 mg/kg und 10 mg/kg noch vertragen wurden, wenn auch schon z. T. heftige tonische und klonische Krämpfe auftraten. Nach Injektion von 15 mg/kg starben die Tiere nach heftigen, meist klonischen Krämpfen in verhältnismäßig kurzer Zeit (13—22 Minuten).

Tabelle 1.

Nr.	Gewicht g	Menge	% der Lösg.	Dauer der Wirkung	Erfolg der Injektion
68	280	5 mg/kg = 0,14 ccm	1%	28 Min.	überlebt
62	285	10 mg/kg = 0,29 ccm	1%	104 „	„
73	265	10 mg/kg = 0,26 ccm	1%	22 „	„
64	300	15 mg/kg = 0,225 ccm	1%	16 „	tot
71	250	15 mg/kg = 0,375 ccm	1%	13 „	„
69	285	15 mg/kg = 0,43 ccm	1%	22 „	„
63	345	20 mg/kg = 0,34 ccm	2%	9 „	„

Die Dosis letalis des Pantocains für Meerschweinchen ist also mit 15 mg/kg anzunehmen.

Da sich gezeigt hatte, daß nach Überstehen einer toxischen, aber nicht tödlichen Gabe die Tiere 15 mg/kg vertrugen, so lag die Vermutung nahe, daß eine schnelle Angewöhnung stattgefunden hatte. Deshalb wurden in dieser Richtung weitere Versuche angestellt. Einige wenige Tiere bekamen täglich eine Gabe des Pantocains injiziert, die alle 2 Tage um 5 mg/kg gesteigert wurde. Einem Versuchstiere wurden an einem Tage 2 verschiedene Dosen gegeben. Die

Ergebnisse der Angewöhnungsversuche sind aus der folgenden Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2.

Nr.	Datum	Gewicht	Menge	Ergebnis
68	3. 6. 31	280 g	5 mg/kg = 0,14 ccm	überlebt
	4. 6. 31	270 g	5 mg/kg = 0,135 ccm	„
	5. 6. 31	260 g	10 mg/kg = 0,26 ccm	„
	6. 6. 31	270 g	10 mg/kg = 0,27 ccm	„
	7. 6. 31	260 g	15 mg/kg = 0,39 ccm	tot nach 191 Min.
73	4. 6. 31	265 g	10 mg/kg = 0,265 ccm	überlebt
	5. 6. 31	265 g	10 mg/kg = 0,265 ccm	„
	6. 6. 31	235 g	15 mg/kg = 0,35 ccm	„
	7. 6. 31	235 g	15 mg/kg = 0,35 ccm	„
	8. 6. 31	245 g	20 mg/kg = 0,49 ccm	tot nach 21 Min.
62	3. 6. 31 vorm.	285 g	10 mg/kg = 0,142 ccm	überlebt
	3. 6. 31 nachm.	285 g	15 mg/kg = 0,43 ccm	„
	4. 6. 31	265 g	15 mg/kg = 0,39 ccm	„
	5. 6. 31	265 g	20 mg/kg = 0,53 ccm	tot nach 14 Min.

Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß in 2 Fällen 15 mg/kg noch vertragen wurden, in einem Falle nicht, aber auch hierbei kann man aus der verhältnismäßig langen Überlebenszeit und den anfangs geringen Vergiftungserscheinungen — der Tod trat erst nach 191 Minuten ein — annehmen, daß die Wirkung des Giftes abgeschwächt ist. Es ist also eine geringe Angewöhnung des Körpers an das Gift anzunehmen.

2. Die Wirkung des Pantocains als Leitungsanästheticum.

a) Am motorischen Froschnerven.

Die Wirkung des Pantocains auf den motorischen Nerven wurde am Froschpräparat geprüft. Der Nervus ischiadicus eines dekapitierten Frosches (Rana temp.) wurde nach Zerstörung des Rückenmarkes vorsichtig bis zum Knie präpariert.

Am Austritt aus der Wirbelsäule wurde der Nerv mit einem Knochenstückchen in Verbindung gelassen, das zur besseren Handhabung und zur Beschwerung des Nerven diente. Der mit dem Nerven zusammenhängende Unterschenkel wurde dann in Kaltblüterringerlösung von folgender Zusammensetzung aufbewahrt:

NaCl 6,0
KCl 0,075 ohne $NaHCO_3$-Zusatz.
$CaCl_2$ 0,1
Aqu. dest. ad 1000,0

Nach Fertigstellung sämtlicher Präparate wurden jeder einzelne Nerv mit dem an ihm befestigten Stück Wirbelsäule in ein 5 ccm fassendes Glasröhrchen getaucht, das die zu prüfende Lösung enthielt. Darauf wurde alle 3—4 Stunden die Erregbarkeit des Nerven in der Weise geprüft, daß die Präparate nach vorsichtiger Trocknung auf Fließpapier auf die Platinelektroden eines Momsenschen Reiztisches gelegt wurden, der mit einem geeichten Schlittenapparat in Verbindung stand. Die Prüfung wurde 12 Stunden lang durchgeführt. War jetzt Anästhesie eingetreten, wurden die Präparate wieder in giftfreie Ringerlösung gelegt, um die Reversibilität der toxischen Wirkung feststellen zu können.

Als Anästhesie wurde die Unerregbarkeit des Nerven bei einer Stromintensität von 100 Reizeinheiten angenommen, was bei unserem Schlittenapparat einem Rollenabstand von ungefähr 12 cm entspricht.

Die Ergebnisse der Versuche sind in folgenden Tabellen zusammengestellt:

Tabelle 3.

Konzentr. in mg%	Ausgangswert in Elektr. Einheiten	Wert nach 12 Std.	Anästhesie?	Reversibel?
7,5	0,51	—	+	ja
7,5	0,51	158	+	„
5,0	0,51	15	—	—
5,0	0,43	19	—	ja
5,0	0,59	6	—	„
5,0	0,51	116	+	„

Konzentr. in mg%	Ausgangswert in Elektr. Einheiten	Wert nach 12 Std.	Anästhesie?	Reversibel?
2,5	0,43	2,04	—	ja
2,5	0,29	19	—	„
2,5	0,59	7	—	„
1,0	0,67	200	+	„
1,0	0,43	2.86	—	„
1,0	0,51	—	+	„
1,0	0,97	1,59	—	„
1,0	0,43	25	—	„
1,0	0,67	15	—	„
0,75	0,43	2,04	—	„
0,75	0,43	3	—	„
0,5	0,51	1,15	—	„
0,5	0,29	1,38	—	„
0,5	0,59	1,82	—	„
0,5	0,59	1,15	—	„
0,1	0,43	1,59	—	„
0,1	0,59	2,26	—	„
0,1	0,97	1,15	—	„

Tabelle 4.

Konzentr. in mg%	Zahl der Präparate	Anästhesie	Keine Anästhesie
7,5	2	2	0
5,0	4	1	3
2,5	3	0	3
1,0	6	2	4
0,75	2	0	2
0,5	4	0	4
0,1	3	0	3

Zur besseren Auswertung der Ergebnisse wurde die im hiesigen Institut übliche Umrechnungsmethode angewendet. Nach dieser Methode werden die Versuche, bei denen mit einer geringeren Konzentration schon Anästhesie hervorgerufen wurden, zu den Versuchen, die mit einer stärkeren Lösung anästhesiert wurden, hinzugerechnet. Umgekehrt wurden auch die Versuche, bei denen durch eine stärkere Konzentration keine Anästhesie hervorgerufen wurde, zu den Versuchen hinzugerechnet, bei denen sich auch mit nächst schwächerer Lösung

keine Anästhesie erreichen ließ, denn im ersteren Fall wären alle Präparate, die durch die schwächeren Konzentrationen gelähmt worden waren, auch mit der stärkeren sicher anästhesiert worden, und im zweiten wären auch die Nerven, die durch die stärkeren Lösungen nicht gelähmt worden wären, durch die schwächeren nicht gelähmt worden.

Es ergaben sich nach dieser Methode folgende Werte:

Tabelle 5.

Konzentr. in mg%	Zahl der Präparate	Anästhesie +	Anästhesie −	Umgerechnet +	Umgerechnet −	% der Anästhesie
7,5	2	2	0	3,2	0	100
5,0	2	0,5	1,5	1,2	1,5	44
2,5	2	0	2	0,7	3,5	17
1,0	2	0,7	1,3	0,7	4,8	13
0,75	2	0	2	0	6,8	0

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Grenzkonzentration zwischen 7,5 und 5,0 mg% liegt. Da man als Grenzdosis die Gabe annehmen kann, die in der Mehrzahl der Fälle, also in 60% noch eine Anästhesie hervorzurufen imstande ist, so ist die Grenzdosis, wie aus der graphischen Darstellung ersichtlich, bei 5,7 mg% = 0,0057 g% anzunehmen.

b) Am sensiblen Froschnerven.

Die Wirkung des Pantocains auf den sensiblen Nerven wurde nach einer von Kochmann und Boeminghaus[3]) angegebenen Methode am Froschnervenpräparat (Rana temp.) geprüft. Nachdem dem Frosch mit einer Lanzette das Großhirn unter Schonung des Rückenmarkes zerstört worden war, wurde der Nervus ischiadicus vom Austritt aus dem Becken bis zum Knie freigelegt und die Arteria cruralis unterbunden. Am Knie wurde der Nerv mit einem kleinen Knochenstück in Verbindung gelassen, das zur besseren Handhabung des Nerven diente. Der Nerv tauchte, mit dem Knochenstückchen beschwert, in ein 5 ccm fassendes Glasröhrchen ein, das an

[3]) M. Kochmann und H. Boeminghaus: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **133**, S. 121, 1928.

der Seite eines Holztischchens angebracht war, auf dem der Frosch auf dem Rücken liegend mit Nadeln befestigt war. Wurde der Nerv mit dem faradischen Strom gereizt, so traten als Reflex über das Rückenmark Zuckungen im anderen Bein auf. Ließen sich diese Reflexe bei Reizung mit einer Stromintensität von 100 Einheiten nicht mehr auslösen, so war Anästhesie eingetreten. Die Präparate wurden, wie beim motorischen Nerven 12 Stunden in der Pantocain-Lösung belassen und dann in giftfreie Ringerlösung umgelegt. Die Tabellen 6 und 7 geben Aufschluß über die Versuche:

Tabelle 6.

Konzentr. in mg%	Ausgangswert in Elektr. Einheiten	Wert nach 12 Std.	Anästhesie?	Reversibel?
5,0	7	—	+	ja
5,0	1,59	158	+	„
2,5	4	200	+	„
2,5	1,15	158	+	„
2,0	2,26	19	—	„
2,0	3	200	+	„
2,0	1,82	50	—	„
1,5	1,15	4,5	—	„
1,5	0,59	25	—	„
1,5	2,04	19	—	„
1,0	0,43	11	—	„
1,0	0,97	15	—	„

Tabelle 7.

Konzentr. in mg%	Zahl der Präparate	Anästhesie	Keine Anästhesie
5,0	2	2	0
2,5	2	2	0
2,0	3	1	2
1,5	3	0	3
1,0	2	0	2

Auch auf diese Versuche fand zur besseren Auswertung das zu den vorhergehenden Versuchen erwähnte Umrechnungsverfahren Anwendung. Da mit einer Lösung von 2,5 mg%

sämtliche Präparate gelähmt wurden, wurde die Zahl der untersuchten Präparate auch mit 3 angenommen, so daß sich folgende Aufstellung ergeben würde:

Tabelle 8.

Konzentr. in mg%	Zahl der Präparate	Anästhesie +	Anästhesie —	Umgerechnet +	Umgerechnet —	% der Anästhesie
2,5	3	3	0	4	0	100
2,0	3	1	2	1	5	17
1,5	3	0	3	0	5	0

Die Grenzkonzentrationen, die zwischen 2,0 und 2,5 mg% liegt, wird rechnerisch bei 2,3 mg% = 0,0023 g% anzunehmen sein.

3. Die Wirkung des Pantocains als Oberflächenanästheticum.

Die Versuche wurden in der Weise vorgenommen, daß eine Pantocainlösung in 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung in verschiedenen Konzentrationen in den Bindehautsack des Kaninchenauges instilliert wurde. Das Kaninchen wurde für diese Versuche in einen Kasten gesetzt, aus dem nur der Kopf heraussah. Wimpern und Haare wurden um das Auge herum abgeschnitten, um nicht durch deren Berühren den Lidschluß auszulösen, und so zu fehlerhaften Ergebnissen zu kommen. Der Lidreflex am Auge wurde durch Berühren der Cornea mit einem spitz gedrehten Wattebausch hervorgerufen. Anästhesie der Cornea wurde angenommen, wenn bei einer solchen Reizung ein Reflex nicht mehr auszulösen war.

Bei der ersten Versuchsreihe wurde so vorgegangen, daß jede Minute mit einer Pipette ein Tropfen der Lösung instilliert wurde. Nach jeder Minute wurde die Empfindlichkeit der Cornea mit dem Wattebausch geprüft. War die Anästhesie eingetreten, wurde alle 2 Minuten die Anästhesie weiter geprüft, bis der Lidreflex wieder eintrat. Trat nach 10 Tropfen noch keine Anästhesie ein, wurde der Versuch abgebrochen.

Als Dauer der Anästhesie wurde die Zeit gemessen vom Eintritt der vollständigen Anästhesie bis zum Wiederauftreten des Cornealreflexes.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 9.

Nr.	Konzentr. der Lösg.	Beginn der Anästhesie nach Tropfen	Dauer der Anästhesie	Rötung der Conjunctiva	Trübung der Cornea
94 r	0,1 %	2 Tropfen	30′	leicht geröt.	—
77 r		2 „	40′	—	—
60 r		2 „	20′	leicht geröt.	—
		2 Tr. Mittel	30′ Mittel		
60 r	0,02 %	3 Tropfen	24′	—	—
77 r		2 „	14′	—	—
95 r		4 „	14′	—	—
		3 Tr. Mittel	17′ Mittel		
94 l	0,01 %	3 Tropfen	10′	—	—
77 l		8 „	20′	—	—
60 l		4 „	14′	—	—
		5 Tr. Mittel	14′ Mittel		
100 l	0,004 %	8 Tropfen	6′	—	—
57 r		9 „	6′	—	—
		8 Tr. Mittel	6′ Mittel		
95 l	0,002 %	10 Tropfen	keine Anästh.	—	—
96 r		10 „	„ „	—	—
97 r		10 „	„ „	—	—
95 r	0,001 %	10 Tropfen	keine Anästh.	—	—
96 l		10 „	„ „	—	—

r = rechtes Auge, l = linkes Auge.

Die Mittelwerte zeigten also folgendes Ergebnis:

0,1 % = 30′
0,02 % = 17′
0,01 % = 14′
0,004 % = 6′
0,002 % = —
0,001 % = —

Bei der zweiten Versuchsreihe wurde dem Kaninchen 10 Minuten lang die Lösung instilliert und zwar jede Minute ein Tropfen. Erst dann wurde die Anästhesie geprüft und die Dauer der Anästhesie gemessen. Hierbei wurden folgende in der Tabelle 10 zusammengestellten Ergebnisse gefunden:

Tabelle 10.

Nr.	Konzentr. der Lösung	Dauer der Anästhesie	Rötung der Conjunctiva	Trübung der Cornea
97 l	0,1 %	54′	—	—
99 l		48′	—	—
		51′ Mittel		
60 l	0,02 %	36′	—	—
95 l		32′	—	—
		34′ Mittel		
100 r	0,01 %	16′	—	—
57 l		12′	—	—
94 l		16′	—	—
		15′ Mittel		
99 r	0,004 %	8′	—	—
77 l		10′	—	—
		9′ Mittel		
98 r	0,002 %	keine Anästh.	—	—
94 r		„ „	—	—

Die Mittelwerte sind also bei diesen Versuchen:

0,1 % 51′
0,02 % = 34′
0,01 % = 15′
0,004 % = 9′
0,002 % = —

Das Ergebnis von beiden Versuchsreihen zeigt, daß mit einer Konzentration von 0,002 g% keine Anästhesie mehr hervorzurufen ist. Als wirksame Grenz-Dosis muß also die Konzentration von 0,004 g% angesehen werden.

Bei sämtlichen Versuchen wurde auch darauf geachtet,

ob das Pantocain auf Cornea und Conjuctiva irgendwelche Reizerscheinungen hervorruft. Hierbei ist eine Trübung der Cornea in keinem Falle festzustellen gewesen. Eine leichte Rötung der Conjunctiva wurde nur bei der 0,1%igen Lösung in 2 Fällen beobachtet. Bei schwächerer Konzentration kam es niemals zu einer sichtbaren Reizerscheinung.

4. Die Wirkung des Pantocains als Infiltrationsanästheticum und seine Verträglichkeit mit Suprarenin.

Die Wirkung des Pantocains bei der Infiltrationsanästhesie wurde am Menschen geprüft. Es wurden 2 Versuchspersonen am linken Unterarm je 0,5 ccm Pantocainlösung in verschiedenen Konzentrationen intracutan injiziert, nachdem der Arm vorher sorgfältig rasiert worden war, um Fehlerquellen durch Berühren der Haare auszuschließen. Die durch die Injektion hervorgerufenen Quaddeln wurden mit dem Reizhaar nach v. Frey auf ihre Anästhesie solange geprüft, bis die Empfindung wieder eintrat.

Aus den Protokollen und den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Versuche ersichtlich:

Tabelle 11.

Konzentr. der Lösung in %	Dauer der Anästhesie in Minuten Person I	Person II	Mittelwert
0,05	25′	25′	25′
0,005	9′	13′	10′
0,0025	11′ 26′	16′ 30′	21′
0,002	19′	27′	23′
0,0015	8′	18′	13′
0,001	8′ 0′	7′ 0′	4′
0,0005	0′	0′	0′

Es ist also mit einer Lösung von 0,0005% keine Anästhesie mehr zu erreichen. Bei einer 0,0015%igen Lösung hält die Anästhesie im Mittel 13′ an, während bei 0,001%iger

Lösung bei zwei Versuchen keine Anästhesie eintrat, bei zwei weiteren Versuchen aber eine solche von 7′ bzw. 8′ festzustellen war; als Mittelwert kann für 0,001% also 4′ angenommen werden.

Die Grenzkonzentration wird infolgedessen etwa bei 0,0013% zu suchen sein.

Um festzustellen, ob sich das Suprarenin mit dem Pantocain verträgt und infolgedessen die Dauer der Anästhesie verlängert wird, wurden zu 10 ccm einer 0,005%igen Lösung 0,05 ccm Suprarenin HCl ($1^0/_{00}$ige Lösung) zugesetzt. Während ohne diesen Zusatz bei gleicher Konzentration der Lösung nur eine Anästhesie von 10′ im Mittel zu erreichen war, wurde diese durch Suprareninzusatz auf 120′ im Mittel, also um das 12fache, gesteigert.

Tabelle 12.

Konzentr. der Lösung in %	Dauer der Anästhesie in Minuten Person I	Person II	Mittelwert
0,005 + Suprarenin	116′	123′	120′

Größere Reizerscheinungen des Gewebes sind bei den Versuchen kaum beobachtet worden, nur die Quaddeln der 0,05%igen Lösung zeigten einen leicht geröteten Hof. Am nächsten Tage machte sich ein leichtes Spannungsgefühl am Unterarm bemerkbar.

Nach dem Vorschlage von Kochmann[4]) wurden die einzelnen Konzentrationen, die gerade noch imstande sind, eine Anästhesie hervorzurufen, in Beziehung gesetzt zur Dosis letalis am Meerschweinchen, wobei folgende Überlegung zugrundegelegt wurde: Der Wert (Q) eines Lokalanästheticums ist um so größer, je höher die Dosis letalis (l) liegt und je kleiner die anästhetische Konzentration (K) ist. Daraus ergibt sich die Gleichung $Q = \frac{l}{K}$.

Auf diese Weise gelingt es auch, die einzelnen Lokal-

[4]) M. Kochmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **151**, 100, 1930.

anästhetica miteinander zu vergleichen. In der folgenden Tabelle, die sich auf die Versuchsergebnisse von Kochmann[4]) und Dietrichs[5]) stützt, sind diese Werte von Q ebenso wie die absoluten Zahlen wiedergegeben.

Tabelle 13.

Anästhesie	Konzentration in g%	Q
motorisch	0,0057	2,6
sensibel	0,0023	6,7
Oberfläche	0,004	3,75
Quaddel	0,0013	12

Tabelle 14.

Präparat	motorisch in g%	Q	sensib. in g%	Q	Oberfläche in g%	Q	Quaddel in g%	Q	Dos. letalis Meerschweinch. in mg/kg
Cocain	0,05	1	0,01	5	0.5	0,1	0,0125	4	50
Novocain	0,075	5,3	0,05	8	1,0	0,4	0,025	16	400
Percain	0,004	3,75	0,005	3	0,005	3	0,0025	6	15
Larocain	0,085	2,4	0,066	3,5	0,125	1,6	0,03	6,6	200
Pantocain	0,0057	2,6	0,0023	6,5	0,004	3,75	0,0013	12,3	15

Aus der vergleichenden Zusammenstellung über die Wirkung der verschiedenen Lokalanästhetica ergibt sich, daß die absoluten Werte des Pantocains geringer sind als die der anderen Substanzen.

Bei Betrachtung des Quotienten Q aber bietet das Pantocain als Leitungs- und Infiltrationsanästheticum keinen erheblichen Vorteil gegenüber dem Novocain, wenn es auch das Cocain und teilweise die übrigen Präparate übertrifft. Als Oberflächenanästheticum aber ist es nicht nur absolut wirksamer als die anderen aufgeführten Präparate, sondern es zeigt im Verhältnis zur Toxicität die größte Wirksamkeit, da Q mit 3,75 sogar den Quotienten des Percains übertrifft.

[4]) M. Kochmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **151**, 100, 1930.
[5]) H. Dietrichs: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **161**, 206, 1931.

Dieses Ergebnis scheint auch durch die Beobachtung der Klinik bestätigt zu werden[6]), so daß Pantocain vielleicht imstande ist, das Cocain aus seiner Stellung als Oberflächenanästheticum zu verdrängen.

5. Die Wirkung des Pantocains auf die Gefäße am Froschpräparat nach Läwen-Trendelenburg.

Um festzustellen, ob durch Pantocain in bestimmter Konzentration die Gefäßweite verändert wird, wurden Versuche am Läwen-Trendelenburgschen Gefäßpräparat (Rana temp.) angestellt. Die für diese Versuche gebrauchte Ringerlösung, die auch zur Herstellung der Lösungen Verwendung fand, hat folgende Zusammensetzung[7]):

92% einer 0,61%igen NaCl-Lösung
3% „ 0,78% „ KCl - „
5% „ 1,15% „ $CaCl_2$- „

Es wurden zunächst Versuche ausgeführt, bei denen je 0,5 ccm einer bestimmten Konzentration in den Ringerlösung zuführenden Gummischlauch injiziert wurden. Diese Versuche hatten folgendes Ergebnis:

Tabelle 15.

Stärke der Lösung in %	Veränderung des Gefäßlumens in %	
0,1	+ 39	
0,01	+ 5	
0,001	± 0	— 5 Mittelwert
	— 10	

+ = Erweiterung der Gefäße.
— = Verengerung der Gefäße.

Bei einer weiteren Versuchsreihe wurde die das Präparat durchströmende Ringerlösung durch eine Pantocainlösung in

[6]) R. Heddergott: Zahnärztl. Rundschau 1931, Nr. 35, S. 1570.
[7]) M. Kochmann: Bioch. Ztschr., Bd. 227, S. 488, 1930.

Ringerlösung in verschieden starker Konzentration ersetzt und die Durchströmung mit Hilfe des Atzlerschen Durchströmungsapparates ungefähr 20 Minuten lang durchgeführt. Danach wurde wieder auf Ringerlösung umgestellt.

Die Ergebnisse sind im folgenden zusammengestellt:

Tabelle 16.

Stärke der Lösung in %	Veränderung des Gefäßes in %		
	Versuch I	Versuch II	Mittelwert
0,1	— 89,5	— 80	— 85
0,05	— 65,4	— 66,4	— 66
0,03	— 44,5	— 57,8	— 51
0,025	— 25,2	— 21,7	— 23,5
0,02	+ 10	+ 6,9	+ 8,5
0,01	+ 20	+ 24	+ 22
0,0075	+ 11		+ 11
0,005	+ 7,5		+ 7,5
0,001	+ 5		+ 5
0,0005	+ 2		+ 2
0,0002	± 0		± 0

\+ = Erweiterung der Gefäße.
— = Verengerung der Gefäße.

Es ergibt sich aus den Versuchen, daß hohe Konzentrationen bis 0,025% eine Verengerung, niedrigere eine Erweiterung bedingen und 0,0005% die Schwelle der Wirksamkeit darstellen.

Da nun eine Lösung von 0,02% noch eine Erweiterung von 8,5% hervorruft, eine 0,025%ige Lösung aber schon eine Verengerung von 23,5%, so ist ein Nullpunkt wohl bei ungefähr 0,021% anzunehmen.

6. Die Zerstörbarkeit des Pantocains am Straubschen Froschherzen.

Um festzustellen, ob das Lokalanästheticum Pantocain durch tierisches Gewebe einer Zerstörung unterliegt, wurden Versuche am Straubschen isolierten Froschherzen in der Art

vorgenommen, wie sie Kochmann[8]) beschrieben hat. Das Herz wurde mit 1 ccm $NaHCO_3$-freier Ringerlösung beschickt und seine Tätigkeit längere Zeit beobachtet. Hatte sich dann das Herz auf bestimmte Größe der Amplitude und Frequenz eingestellt, so wurde 0,1 ccm der Füllung entnommen und durch die gleiche Menge Pantocainlösung ersetzt. Auf diese Weise wurde eine 10fache Verdünnung der zugegebenen Lösung hergestellt. Aus den Kurven, die hier nicht mit veröffentlicht werden können, läßt sich die Wirkung des Pantocains ermessen und gleichzeitig beobachten, ob und in welcher Zeit eine spontane Erholung eintritt, ohne daß die Pantocainlösung aus dem Herzen entfernt wurde.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß alle Konzentrationen, selbst die von 1 : 10000000 die Pulsfrequenz mehr oder weniger stark erniedrigen, während die Vorhöfe im alten Rhythmus weiter schlagen. Die Beobachtung des Herzens zeigt, daß gewöhnlich eine Halbierung, Drittelung und Viertelung der Herzschläge eingetreten ist. Die Amplitudengröße sinkt bei den höheren Konzentrationen ab und es kann, wie z. B. bei der Lösung 1 : 100000 sich sogar auf 0 vermindern, d. h. es ist Herzstillstand eingetreten. Nach mehr oder minder langem Verweilen in der Lösung erholen sich die Herzpräparate wieder, indem vor allen Dingen die Amplitude die alten Werte erreicht oder sogar über den Ausgangswert ansteigt, während die Pulsfrequenz fast niemals den alten Wert zurückgewinnt. Wahrscheinlich ist die Steigerung der Amplitudengröße, die in manchen Versuchen und bei manchen Konzentrationen zu beobachten ist, auf die Verlangsamung des Herzens zurückzuführen.

Es ergibt sich also, daß eine gewisse Erholung des Herzens eingetreten ist, die man auf eine Zerstörung des Pantocains in Berührung mit den überlebenden Organen in Zusammenhang bringen muß. Aber eine vollständige Erholung, wie sie bei Novocain und Cocain zu beobachten ist, ist beim Pantocain nicht vorhanden. Diese Versuche sind deshalb von Bedeutung, weil sich aus ihnen der Schluß ziehen läßt, daß das injizierte

[8]) M. Kochmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **151**, 100, 1930.

Pantocain in Berührung mit den Geweben und Organen nur in mäßigem Umfange entgiftet wird.

Über die Versuche gibt die Tabelle Aufschluß:

Tabelle 17.

Konzentr. d. Lösung	Pulszahl vor Zusatz des Pantocains	Pulszahl nach Zusatz des Pantocains Min.	Pulszahl nach Zusatz des Pantocains Max.	Amplitude in mm vor Zusatz des Pantocains	Amplitude in mm nach Zusatz des Pantocains Min.	Amplitude in mm nach Zusatz des Pantocains Max.
1 : 100000	67	5	16	10	0	12
1 : 100000	50	15	23	14	6	16
1 : 1 Mill.	22	13	15	15	11	14
1 : 1 „	55	18	33	10	9	11
1 : 1 „	40	20	27	12	11	13
1 : 1 „	53	13	29	10	2	11
1 : 10 „	55	19	32	6	3	10
1 : 10 „	42	18	39	9	7	10

Zusammenfassung.

1. Pantocain ist ein Lokalanästheticum aus der Reihe des Novocains. Die niedrigsten Konzentrationen, die die Erregbarkeit und Leitfähigkeit des motorischen Nerven herabzusetzen imstande sind, betragen 0,0057%. Die Grenzkonzentrationen für den sensiblen Nerven sind 0,0023%.

2. Lösungen des Pantocains von 0,004% sind gerade noch imstande, an der Kaninchencornea eine Oberflächenanästhesie hervorzurufen.

3. Die Grenzkonzentration bei der Quaddelanästhesie am Menschen beträgt 0,0013%.

4. Die Quaddelanästhesie durch Pantocain läßt sich durch Suprarenin wesentlich verlängern.

5. Im allgemeinen wird das Pantocain reizlos vertragen, doch rufen höhere Konzentrationen, z. B. 0,1%ige Lösungen, am Kaninchenauge eine Hyperämie der Konjunktivalschleimhaut hervor und bei der Infiltrationsanästhesie sind bei höheren Konzentrationen (0,05%ige Lösung) rote Höfe um

die Quaddel und ein gewisses Spannungsgefühl am Tage nach dem Versuch wahrzunehmen.

6. Die peripheren Gefäße sind in der Weise beeinflußt, daß stärkere Konzentrationen eine Verengerung, schwächere eine Erweiterung herbeiführen.

7. Die Zerstörung des Pantocains in Berührung mit den lebenden Geweben tritt ein, ist aber auch bei längerer Einwirkung nicht ganz vollständig. Bei Cocain und Novocain ist dies der Fall.

8. Die tödliche Dosis am Meerschweinchen beträgt 15 mg/kg.

9. Sowohl die absoluten Zahlen der anästhetischen Konzentration wie insbesondere der Vergleich der anästhetischen Lösung mit der tödlichen Dosis zeigt, daß das Präparat als Leitungs- und Infiltrationsanästheticum keine größeren Vorzüge gegenüber dem Novocain besitzt. Als Oberflächenanästheticum übertrifft es aber die zur Zeit im Handel befindlichen Lokalanästhetica. Seine klinische Verwendung in dieser Hinsicht dürfte sich also rechtfertigen lassen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Kochmann für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung bei Ausführung der Untersuchungen meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

H. Dietrichs: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **161**, 206, 1931.

M. Ernst: Münch. Med. Woch. 1931, Nr. 1, S. 9.

R. Heddergott: Zahnärztl. Rundschau 1931, Nr. 13, 1570.

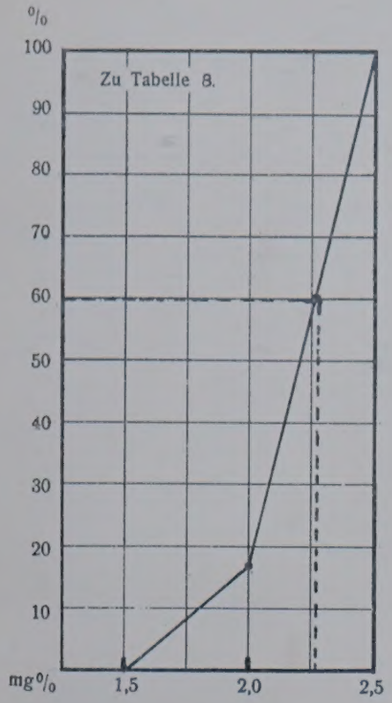
M. Kochmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **151**, 100, 1930.

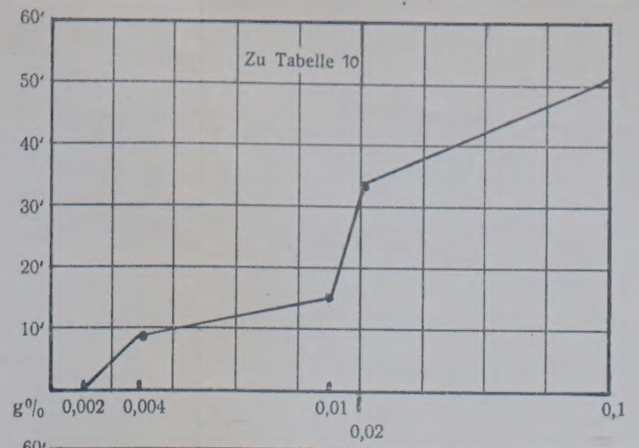
M. Kochmann und Boeminghaus: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **133**, 121, 1928.

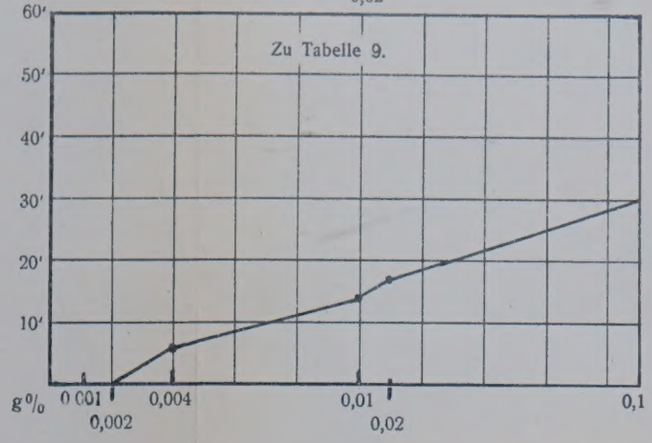
M. Kochmann: Bioch. Zeitschr. **227**, 488, 1930.

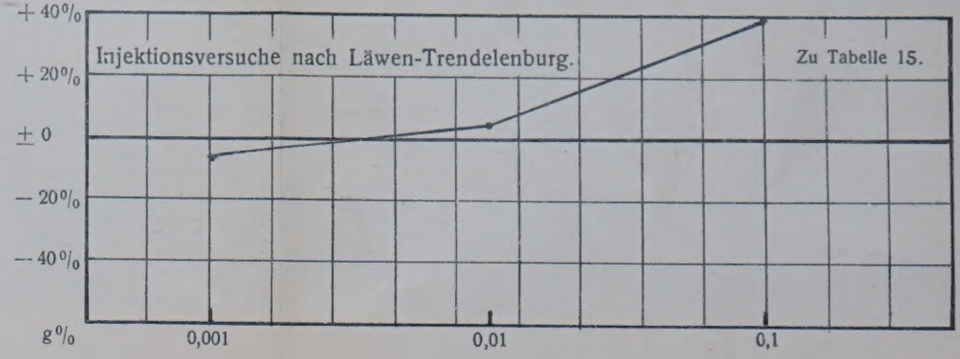
R. Reible: Dtsch. Med. Woch. 1931, Nr. 31, 1327.

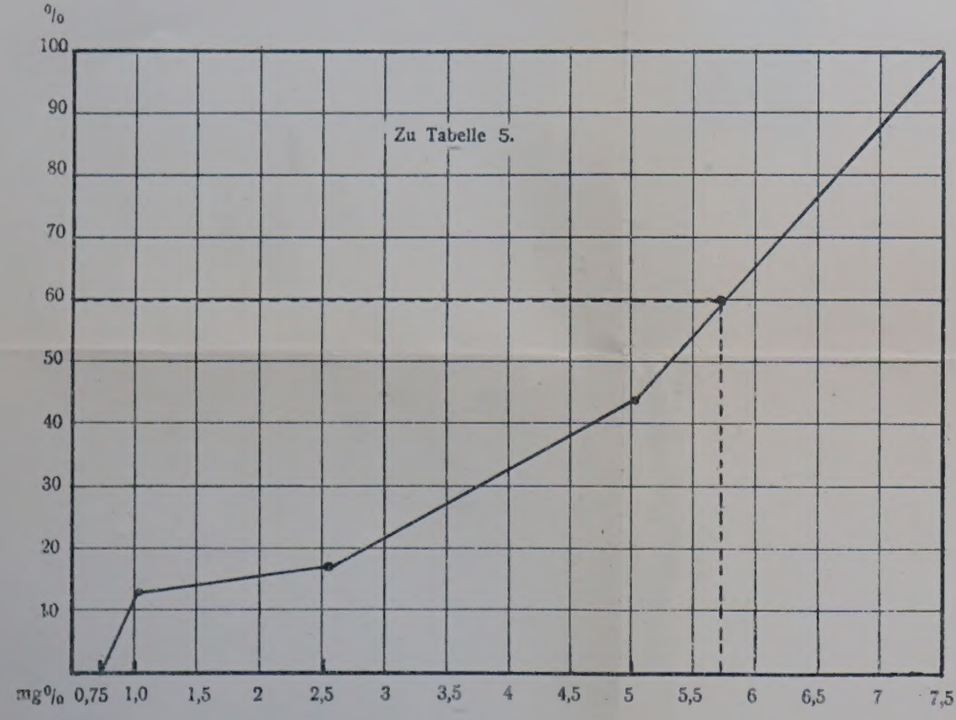
H. Schmidt: Mediz. Welt 1931, Nr. 13, S. 447.

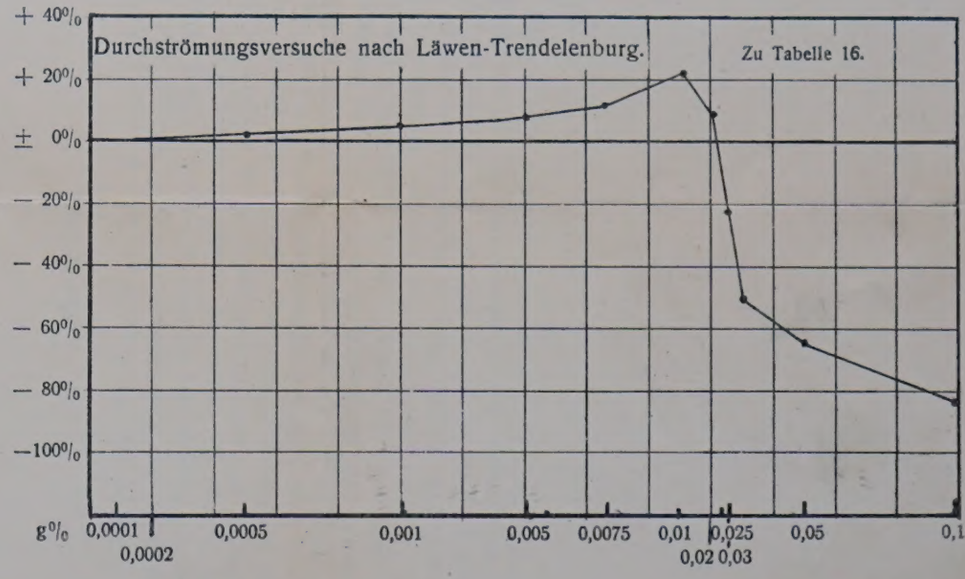

%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Zu Tabelle 8.
mg%
1,5
2,0
2,5


60'
50'
40'
30'
20'
10'
Zu Tabelle 10
g%
0,002
0,004
0,01
0,02
0,1


60'
50'
40'
30'
20'
10'
Zu Tabelle 9.
g%
0,001
0,002
0,004
0,01
0,02
0,1


+ 40%
+ 20%
± 0
— 20%
— 40%
Injektionsversuche nach Läwen-Trendelenburg.
Zu Tabelle 15.
g%
0,001
0,01
0,1


%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Zu Tabelle 5.
mg%
0,75
1,0
1,5
2
2,5
3
3,5
4
4,5
5
5,5
6
6,5
7
7,5


+ 40%
+ 20%
± 0%
— 20%
— 40%
— 60%
— 80%
—100%
Durchströmungsversuche nach Läwen-Trendelenburg.
Zu Tabelle 16.
g%
0,0001
0,0002
0,0005
0,001
0,005
0,0075
0,01
0,02
0,025
0,03
0,05
0,1

Lebenslauf.

Am 10. März 1904 wurde ich, Karl Hermann Schlegel, als Sohn des Apothekenbesitzers Otto Schlegel und seiner Ehefrau Hedwig geb. Axthelm in Belgern geboren. Nachdem ich anfangs die Volksschule in Belgern besucht hatte, wurde ich nach privater Vorbereitung zu Ostern 1915 in die Quarta des Mackensen-Gymnasiums zu Torgau aufgenommen, wo ich am 5. März 1923 die Reifeprüfung bestand. Darauf studierte ich zunächst Rechtswissenschaft in Jena und Kiel. Im Wintersemester 1927/28 begann ich in Kiel mit dem Studium der Zahnheilkunde und bestand dort die zahnärztliche Vorprüfung am 11. März 1929. Das erste klinische Semester hörte ich noch in Kiel und ging dann im Wintersemester 1929/30 nach Halle a. S., wo ich am 12. Mai 1931 das zahnärztliche Staatsexamen bestand. Seit 1. August 1931 bin ich am Zahnärztlichen Institut der Universität Halle als Assistent tätig.